



# 关于肺癌发生的高危因素的最新研究进展

王美娜, 严春花 (通信作者\*)

(延边大学附属医院, 吉林 延吉 133000)

**摘要:** 在全球范围内, 肺癌是过去几十年中最常见的癌症也是世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。根据组织病变, 肺癌可分为小细胞癌和非小细胞癌。肺癌的发生机制复杂且至今尚未明确, 是多种病因共同导致的结果。但是有证据显示与下列因素有关。本文对石棉、香烟、电子烟、肺部相关病史与肺癌的关系的国内外最新研究进行综述, 为未来的相关研究提供信息。

**关键词:** 肺癌; 石棉; 吸烟; 病因

**中图分类号:** R73

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.95.002

**本文引用格式:** 王美娜, 严春花. 关于肺癌发生的高危因素的最新研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(095): 6-10.

## The Latest Research Progress on High Risk Factors of Lung Cancer

WANG Mei-na, YAN Chun-hua \*

(Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji Jilin 133000)

**ABSTRACT:** Worldwide, lung cancer has been the most common cancer in the past decades and the most common malignant tumor in the world with the highest morbidity and mortality. Lung cancer can be divided into small cell carcinoma and non-small cell carcinoma according to histological changes. The mechanism of lung cancer is complicated and still not clear, which is the result of many etiologies. But there is evidence that it is related to the following factors. This paper reviews the latest research on the relationship between asbestos, cigarette, e-cigarette, lung history and lung cancer, and provides information for future research.

**KEY WORDS:** lung cancer; asbestos; smoking; causes

## 0 引言

根据全球癌症网站的相关统计, 每年有2.2亿新发病例和1.79亿死亡病例, 肺癌是诊断最频繁的癌症之一, 也是全球癌症相关死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。2015年我国新发肺癌人数73.5万, 其中男性50.9万, 女性22.4万; 肺癌死亡人数61.0万, 其中男性43.2万, 女性17.8万<sup>[2]</sup>。男性发病率在所有癌症中列首位, 女性发病率仅次于乳腺癌列第二位, 死亡则均列首位, 有效预防癌症的发生及控制肺癌病情进展是当前面临的首要问题。

## 1 石棉与肺癌的发生的有一定的关系

石棉又称“石绵”, 包括蛇纹石石棉、角

闪石石棉、直闪石石棉、铁石棉、透闪石石棉等。医学文献中最早提到使用石棉(织布工)的人的肺部问题是由维也纳医生Netolitsky于1897年在Handbuch der Hygiene上发表的<sup>[3]</sup>。自20世纪30年代以来, 石棉暴露一直与肺癌的因果关系有关, 此后发表了许多关于这种关系的流行病学、临床、生物学和法医学方面的研究。石棉相关的肺癌在数量上比间皮瘤更重要, 但认识不足, 因为在以往研究中吸烟是大多数肺癌的主要原因。1930年代中期, 一位患有石棉沉积的工人患有肺癌的尸检报告被报导<sup>[4-7]</sup>, 1938年, 有三份德国文献及一份奥地利的文献报导<sup>[8]</sup>, 也报导了石棉沉积与肺癌的相关性。Nordmann和Sorge将这种情况称为石棉工人的职业性癌症, 他们相信, 在患有石棉沉积症的人中, 约有12%会得肺癌<sup>[9]</sup>。

1943年Doll重新发现了这种联系，他发现：对在可能接触石棉的地方工作至少20年的113名男性进行了随访，并将他们的死亡率与本应有的死亡率进行了比较，随访中该组有39人死亡，而预期有15.4人死亡。死亡人数过多的原因是肺癌以及伴有石棉沉着症的呼吸系统和心血管疾病的死亡人数过多。其中所有肺癌病例均经组织学证实，均与石棉沉着病有关；在他的论文中，Doll还强调了Merewether 1949年的观察结果，即尸检时，235例石棉沉着病中有31例（13.2%）发现了肺癌，但在6884例矽肺病例中只有91例（1.3%）发现了肺癌<sup>[10]</sup>。Henderson、Leigh和合著者广泛回顾了有关石棉和肺癌的文献。从该文献中，人们普遍同意有关石棉和肺癌的一些问题，即：所有商业石棉纤维类型都可能与肺癌有关。

据估计，我国每年约生产石棉30万-40万吨，同时从俄罗斯、哈萨克斯坦等国家进口20万-30万吨。大量数据已经证实石棉与肺癌的发生存在一定的关联性，我们普通人群应该尽量避免接触这种环境，特殊工作人群应该在石棉环境中，注意个人防护。

## 2 吸烟与肺癌发生存在一定的关联性

### 2.1 香烟与肺癌的关系

非小细胞型肺癌有三种主要的组织学类型（腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌），其中鳞状细胞癌和小细胞癌与吸烟有很强的病因学联系。从相关流行病学调查结果中不难看出，加速肺癌流行的最大罪魁祸首之一就是烟草<sup>[11]</sup>。中国是烟草的最大的生产国和消费国<sup>[12]</sup>。同时吸烟是肺癌发生的主要可预防风险因素。Chen等进行了一项前瞻性的长期队列研究，其基础是500 000名30~79岁的受试者，经过7年的追踪，发现男性吸烟者患肺癌的几率比不吸烟的人高出2.51倍，而女性则比不吸烟的人患肺癌的几率高出2.28倍<sup>[13]</sup>；同时从肺腺癌的患病率中

可以看出，吸烟者是不吸烟者的1.78倍；其余类型肺癌的患病率中吸烟者是不吸烟者的5.83倍，这是一个惊人的数字。而且肺癌的发病率与年龄的提前、吸入程度的加深、吸烟量的大小成正比：25岁以上、20~24岁、<20岁的吸烟者的肺癌发病率高1.90倍、2.64倍、3.17倍；吸烟者每日吸烟量小于15支、15~24支、25支或更多支时，其发生肺癌的危险比不吸烟者高1.90倍，2.68倍，3.59倍。

香烟的主要成分是尼古丁，尼古丁和尼古丁衍生的亚硝胺对烟碱乙酰胆碱受体和 $\beta$ 肾上腺素能受体的激活以及由此导致的细胞内cAMP的增加是Clara细胞表型肺腺癌（PAC-CI）发展的主要驱动力，应成为该癌症新辅助治疗的目标。尼古丁衍生的亚硝胺还会导致K-ras和p53基因突变，从而增加其致癌性。烟草醛引起诱变DNA加合物，其激活与肾上腺素、去甲肾上腺素的全身水平来增加相关的应激反应，间接诱导 $\beta$ 肾上腺素能受体介导的cAMP增加<sup>[14]</sup>。此外，烟草醛，如丙烯醛和巴豆醛，最近已显示可以诱变DNA加合物的形成，同时也抑制DNA修复，并被认为通过这些机制对吸烟相关的肺癌发生起重要作用<sup>[15]</sup>。此外，临床前研究表明，烟草烟雾中公认的主要成瘾性成分尼古丁通过激活烟碱乙酰胆碱受体下游的多条信号通路，在体外和小鼠异种移植物中对人类肺癌细胞具有强烈的促癌作用，这些信号通路刺激细胞增殖、迁移和血管生成，同时抑制细胞凋亡<sup>[16]</sup>。同时吸烟对烟碱和肾上腺素能家族的神经递质受体具有有害作用，这些受体调节正常肺上皮细胞的功能和更新，从而诱发肺癌，这种反应通过烟草中多环芳烃和亚硝胺诱导的基因突变和基因表达的变化而进一步增强<sup>[17]</sup>。

### 2.2 二手烟与肺癌有一定的关联性

尽管中国女性吸烟率相对较低，但二手烟暴露率很高。根据最近一项基于中国癌症登记系统数据的分析，2014年，估计有383 167名30



岁或以上成年人的癌症死亡可归因于吸烟(主动和被动吸烟),其中342 854人发生在男性(占男性癌症死亡的23.8%),40 313人发生在女性(占女性癌症死亡的4.8%)。仅就肺癌而言,男性肺癌死亡率中主动吸烟者占据54.7%,女性肺癌死亡率主动吸烟者仅占6.4%,这个数字让人深思。据估计,二手烟暴露导致了另外10%的女性肺癌死亡<sup>[18]</sup>。据估计,70%的中国人口,或超过7.4亿人,经常在工作场所或家中接触二手烟,这一比例高于其他高负担中低收入国家<sup>[19]</sup>。Sheng等<sup>[32]</sup>对20项病例对照研究(13 004例肺癌患者和11 199例对照受试者)进行Meta分析,结果显示,吸二手烟的人比没有吸过二手烟的人得肺癌的几率高1.64倍,且分层分析结果显示,这一结论在不同性别和不同的接触地点之间差异无统计学意义。付忻等<sup>[20]</sup>通过18个病例对照试验(包括6145名肺癌患者,8132名对照组)的Meta分析表明,中国的被动吸烟人群中,从未吸烟的人得肺癌的几率比未吸烟的人高出1.52倍,而在家中和工作场所吸烟的人,罹患肺癌的几率分别高48%和38%。在仓鼠中进行的临床前研究表明,给予怀孕雌性大鼠的NNK通过胎盘转移到胎儿肺组织中,从而将N-亚硝基-尼古丁-酮(NNK)转化为其诱变代谢物4-(甲基亚硝胺基)-1-(3-吡啶基)-1-丁洛尔,成年存活后代在多个器官中出现肿瘤,包括呼吸道和胰腺。在小鼠中进行的类似研究在成年后代中产生了肺部肿瘤和肝脏肿瘤<sup>[21]</sup>。

到目前为止,还没有对怀孕期间吸烟的母亲的成年后代经胎盘诱发肺癌的可能性进行调查。然而,据报道,在50岁之前有肺癌父母史的个体中,有早发肺癌的遗传倾向<sup>[22]</sup>。为了自身的健康和他人的健康我们应该拒绝二手烟。

### 2.3 电子烟的流行加速肺癌的发生

2015年中国成年人Tobacco调查显示,40.5%的中国成年人听说过电子烟,3.1%使用过,0.5%是当前使用者。近年来,中国的电子烟市场发展迅速<sup>[23]</sup>。零售电子烟商店出现在农

村县以及大城市,电子烟可以很容易地在网上购买<sup>[24]</sup>。与传统香烟不同,电子烟的广告在中国不受监管。在线广告非常普遍,包括对健康益处的宣传<sup>[25]</sup>。在一些地方,电子烟促销活动已经在校园里展开<sup>[30]</sup>。根据中国全球青少年烟草公司的调查,1.2%的中学生报告他们在过去30天内使用电子烟,高于成人的患病率。几乎一半(45.0%)的学生听说过电子烟<sup>[26]</sup>。

从现有研究中不难发现,甲醛、乙醛等有害物质是电子烟烟液的组成成分<sup>[27]</sup>。甲醛是一种非常强烈的致癌物质,它会抑制呼吸道上皮细胞的纤毛活动,从而对呼吸道造成严重的损伤。研究发现,当电子烟溶液的温度升高时,甲醛、乙醛等有害物质的含量也相应地升高<sup>[28]</sup>。除此之外,电子烟液中还检出N-亚硝基降烟碱、4-(甲基亚硝胺基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮,这些物质已经被国际癌症研究机构列为I类致癌物。电子烟烟雾也具有强大的细胞毒性,研究发现暴露于电子烟的细胞的DNA损伤和死亡几率要高于未暴露过的<sup>[29]</sup>。Tang等人<sup>[30]</sup>在也小鼠模型中很好地证明了电子烟(ECS)释放的尼古丁及其亚硝胺产物对哺乳动物的直接致癌性。

虽然早期的电子烟是无味的,但随后为了改善适口性转向了调味/加香的电子烟,所以近年来市场上出现过多的有香味的蒸汽产品,令人担忧的是,研究表明,调味ECS含有一系列化学成分,能够对呼吸上皮细胞产生显著毒性。由于薄荷醇释放薄荷味,所以不少厂家选择将薄荷醇加入到电子烟中,薄荷醇主要通过两种途径发挥潜在的致癌作用——调节尼古丁代谢和直接致癌/促炎作用<sup>[31]</sup>。许多调味化合物(作为挥发性有机化合物)有可能经历热解/热分解,产生醛和酮。由此产生的醛类、酮类和其他挥发性有机物远非良性物质,包括丙烯醛和甲醛在内的几种可能或确定的人类致癌物质已在废气排放中得到证实。Wang<sup>[33]</sup>等人(在体外和动物模型中)已经证明了这种挥发性有机化

合物,尤其是醛类,能够诱导DNA损伤(通常通过形成DNA加合物)和损害DNA修复机制。有趣的是,Wang等人还证明了这些醛类可能比尼古丁衍生物(第3.2、3.4节)亚硝胺酮和亚硝基烟碱更重要,因为这些尼古丁衍生物的致癌性需要通过CYP途径激活,而该途径本身被这些醛类抑制。此外,从各种调味品中产生的一系列化合物已被证明通过改变细胞溶质钙导致慢性炎症、内质网应激和异常生长,所有这些都与肺癌发病机制有关。

电子烟气溶胶中重金属的有:锡、铜、镍、砷、镉等,随着重金属元素在体内的累积变成有毒物质,对人体的健康无疑是一种伤害与威胁。其中对神经系统的损害尤为明显。电子烟气溶胶中还含有丁二酮和2,3-戊二醇,这些物质可影响人支气管上皮细胞纤毛功能,同时使与纤毛相关的基因表达下调。

### 3 结论

攻克肺癌仍然是中国和乃至全球面临的一个主要问题,尽管最近取得了进展,该疾病仍然是癌症死亡的头号原因。除上述危险因素外,还有很多其他因素会诱发肺癌的发生,为肺癌的三级防治提供科学、权威的指南,还需要医学工作者从多个方面进行深入的探讨。环境与吸烟因素是预防肺癌发生的唯一可控高危因素,在这方面,呼吸专业的医生应积极地起到带头作用,积极向患者进行健康教育。

#### 参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: cancer today. World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/today> (accessed March 1, 2022).
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66:115-32.
- [3] Castleman B. Asbestos: medical and legal aspects[M]. Englewood Cliffs, NJ, USA: Aspen Law & Business,1996.
- [4] Klebe S, Leigh J, Henderson DW, et al. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update[J]. International journal of environmental research and public health,2019,17(1):258.
- [5] Lynch KM, Smith WA. Pulmonary asbestosis III: Carcinoma of lung in asbesto-silicosis[J]. Am. J. Cancer,1935,24(1):56-64.
- [6] Gloyne SR. Two cases of squamous carcinoma of the lung occurring in asbestosis[J]. Tubercle,1935,17(1):5-10.
- [7] Egbert DS, Geiger AJ. Pulmonary asbestosis and carcinoma. Report of a case with necropsy findings[J]. Am.Rev. Tuberc,1936,34(1):143-150.
- [8] Proctor RN. The Nazi War on Cancer[J]. Princeton University Press: Princeton, NJ, USA,1999:73-119.
- [9] Nordmann M, Sorge A. Lungenkrebs durch Asbeststaub im Tierversuch[J]. Z Krebsforsch, 1941,51:170.
- [10] Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers[J]. Br. J. Ind. Med,1955,12(2):81-86.
- [11] World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic,2017. [Cited 5 Nov 18.] Available from URL: [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2017/en/](http://www.who.int/tobacco/global_report/2017/en/)
- [12] Schuller, Hildegard M. The impact of smoking and the influence of other factors on lungcancer[J]. Expert review of respiratory medicine,2019,13(8):761-769.
- [13] 王辰,肖丹,池慧.《中国吸烟危害健康报告2020》概要[J].中国循环杂志,2021,36(10):937-952.
- [14] Weng MW, Lee HW, Park SH, et al. Aldehydes are the predominant forces inducing DNA damage and inhibiting DNA repair in tobacco smoke carcinogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018,115(27): E6152-E6161.
- [15] Cattaneo MG, Codignola A, Vicentini LM,et al. Nicotine stimulates a serotonergic autocrine loop in human small-cell lung carcinoma[J]. Cancer Res,1993,53(22):5566-5568 1993.



- [16] Schaal C, Chellappan SP. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers[J]. *Mol Cancer Res*,2014,12(1):14–23.
- [17] Song Y, Zhao L, Palipudi KM, et al. Global Adult Tobacco Survey (GA TS) Collaborative Group. Tracking MPOWER in 14 countries: results from the Global Adult Tobacco Survey, 2008–2010[J]. *Glob Health Promot*,2016,23(2 suppl):24–37.
- [18] Sheng L, Tu JW, Tian JH, et al. A meta-analysis of the relationship between environmental tobacco smoke and lung cancer risk of nonsmoker in China[J]. *Medicine*,2018,97(28): e11389.
- [19] 付忻,冯铁男,吴敏方,等.中国非吸烟人群环境烟草烟雾暴露与肺癌发生关联的Meta分析[J].*中华预防医学杂志*,2015,49(07):644–648.
- [20] Jorquera R, Castonguay A, Schuller HM. Placental transfer of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone instilled intratracheally in Syrian golden hamsters[J]. *Cancer Res*, 1992,52(12):3273–3280.
- [21] Anderson LM, Hecht SS, Dixon DE, et al. Evaluation of the transplacental tumorigenicity of the tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in mice[J]. *Cancer Res*,1989,49(14):3770–3775.
- [22] Jiang N, Ho SY, Lam TH. Electronic cigarette marketing tactics in mainland China[J]. *Tob Control*,2017,26:230–2.
- [23] Yao T, Jiang N, Grana R, et al. A content analysis of electronic cigarette manufacturer websites in China[J]. *Tob Control*,2016,25:188–94.
- [24] Churk SS. E-cigarette Regulation and Harm Reduction: The Case of Hong Kong[J]. *Food Drug Law J*,2016,71:634–57.
- [25] Peng Q. E-cigarettes are sold around the school and the pupils smoke e-cigarettes there. *Guangxi News Network*; 2015. Available online: [http://news.china.com.cn/live/2015-04/05/content\\_32160855.htm](http://news.china.com.cn/live/2015-04/05/content_32160855.htm)
- [26] Parascandola, Mark, Lin Xiao. Tobacco and the lung cancer epidemic in China[J]. *Translational lung cancer research*,2019,8(Suppl 1): S21–S30.
- [27] Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes[J]. *Tobacco control*,2014,23(2):133–9.
- [28] Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, et al. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes.[J]. *Archives of toxicology*,2014,88(7):1295–308.
- [29] Yu V, Rahimy M, Korrapati A, et al. Electronic cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines[J]. *Oral Oncol*,2016,52:58–65.
- [30] Tang MS, Wu XR, Lee HW, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice, *Proc[J]. Natl. Acad. Sci. U. S. A*,2019,116(43):21727–21731.
- [31] Rowell TR, Reeber SL, Lee SL, et al. Flavored e-cigarette liquids reduce proliferation and viability in the CALU3 airway epithelial cell line[J]. *Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*, 2017,313(1):52–66.
- [32] Fagan P, Pokhrel P, Herzog TA, et al. Nicotine metabolism in young adult daily menthol and nonmenthol smokers,*Nicotine Tob[J]. Res*, 2016,18(4):437–446.
- [33] Weng MW, Lee HW, Park SH, et al. Aldehydes are the predominant forces inducing DNA damage and inhibiting DNA repair in tobacco smoke carcinogenesis, *Proc[J]. Natl. Acad. Sci*,2018,115(27):E6152.